

жду вазоконстрикторами и вазодилататорами в печени в постишемическом периоде, что улучшало процессы микроциркуляции в органе. NO может взаимодействовать с генерируемыми при реперфузии свободными радикалами, главным эффектом которого является устранение этих радикалов. NO в данном случае действует как эндогенный гаситель свободных радикалов [3]. Кроме того, инфузия нитроглицерина могла способствовать улучшению функционального состояния других органов, в первую очередь легких и сердца, повреждение которых часто сопутствуют развитию реперфузионному синдрому печени [4].

Таким образом, введение нитроглицерина уменьшает активность процессов ПОЛ при ишемии-реперфузии печени у кроликов.

Работа поддержана Белорусским республиканским фондом фундаментальных исследований (договор Б04М-180).

Литература

1. Uhlmann D, Uhlmann S, Spiegel HU. Endothelin/nitric oxide balance influences hepatic ischemia-reperfusion injury. // J. Cardiovasc. Pharmacol.- 2000.- Vol. 36, N 5. P.212-214.
2. Espey M.G., Miranda K.M., Feelisch M., et al. Mechanisms of cell death governed by the balance between nitrosative and oxidative stress. // Ann. N. Y. Acad. Sci.- 2000.- Vol. 899. – P.209-221.
3. Ходосовский М.Н., Зинчук В.В. Участие L-аргинин-NO системы в развитии реперфузионных повреждений печени // Экспериментальная и клиническая фармакология.- 2003 - №3.- С.39-43.
4. Chen F, Nakamura T, Wada H. Development of new organ preservation solutions in Kyoto University. // Yonsei Med J.- 2004.- Vol. 45, N 6. - P. 1107-1114.

КОРРЕГИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ ОМЕГА-3 ПОЛИЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА АКТИВНОСТЬ NO-СИНТАЗ

Шиш А.М., Кукоба Т.В., Мойбенко А.А.

*Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины,
Украина*

В настоящее время в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний ведущая роль отводится дисфункции эндотелия (ДЭ) сосудов. ДЭ, как наиболее ранняя фаза повреждения сосуда, связана, прежде всего, с дефицитом синтеза оксида азота (NO), что обычно связано с нарушением экспрессии или транскрипции эндотелиальной NO-синтазы

(eNOS) [1]. Установлено, что некоторые виды терапии оказывают отчетливое влияние на функциональное состояние эндотелия. Полагают, что омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) способствуют высвобождению NO за счет активации NO-синтаз. Отмечено, что омега-3 ПНЖК оказывают прямое воздействие на эндотелий аорты и содействуют увеличению эндотелий-зависимой релаксации сосудистой стенки на введение ацетилхолина [3,4]. Возможно протекторное воздействие омега-3 ПНЖК опосредствуется их влиянием на гладкомышечные клетки сосудов и их функции. В то же время механизмы кардиопротекторного действия омега-3 ПНЖК изучены недостаточно. Практически ничего не известно об их влиянии на активность NO-синтаз, изменение реактивности сосудов при модификации мембран клеток у животных с ишемией-реперфузией миокарда и стрессом. Поэтому целью нашей работы было исследовать влияние модификации мембран клеток с помощью омега-3 ПНЖК на активность разных изоформ NO-синтаз (индуцибельной – iNOS и конститутивной – eNOS), адренергические реакции сосудов у крыс при ишемии-реперфузии, а также в условиях иммобилизационного стресса.

Материал и методы исследования

Для экспериментов использовали самцов крыс линии Вистар массой 280-300 г. Животные были распределены на 4 группы: 1) контрольные животные, которые содержались на стандартном рационе вивария; 2) животные, которым к стандартному рациону добавляли на протяжении 4-х недель препарат ω -3 ПНЖК (0,1 мл на 100 г массы тела животного); 3) животные, которых подвергали иммобилизационному стрессу (6 часов фиксации на спине в состоянии неподвижности); 4) животные с иммобилизационным стрессом, предварительно получавшие ω -3 ПНЖК. Изолированные сердца крыс перфузировали ретроградно по методу Лангендорфа. Сердца животных 1 и 2 группы подвергали влиянию ишемии (20 мин) и реперфузии (40 мин). Адренергические реакции вызывали добавлением в перфузионный раствор норадреналина (НА) в концентрации 10^{-7} - 10^{-6} моль/л. В гомогенатах ткани миокарда определяли активность iNOS и eNOS, а также содержание стабильных метаболитов NO нитрат- и нитрит-аниона, что позволяло оценивать продукцию NO в тканях сердца крысы. Эксперименты проводились в соответствии с нормами Международных принципов Европейской конвенции о защите позвоночных животных (Страсбург, 1985).

Результаты исследований и их обсуждение

Ранее нами было показано [2], что введение в рацион омега-3 ПНЖК уменьшает содержание омега-6 ПНЖК (арахионовой кислоты (АК) – на 19%) и увеличивает содержание омега-3 ПНЖК (в целом на 32%). Уменьшение содержания АК сопровождалось существенным снижением образования ее активных метаболитов LTC_4 и TxB_2 в ткани миокарда с модифицированными мембранами в 3 и 1,9 раза соответственно. Известно, что метаболиты АК активируют агрегацию тромбоцитов и имеют вазоконстрикторное действие. В опытах на изолированных препаратах аорты показано дозозависимое уменьшение реактивности сосудов на действие НА в группе животных которые получали омега-3 ПНЖК, тогда как в контрольной группе реакция сосудов была больше.

Так, при модификации клеточных мембран отмечено уменьшение реакции сосудов при действии НА на 22,6% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. На наш взгляд снижение реактивности сосудов, может быть обусловлено тем, что омега-3 ПНЖК увеличивают синтез NO, что способствует релаксации гладкомышечных клеток сосудов. Поэтому мы исследовали влияние модификации мембран клеток на активность NOS и синтез NO. Нами было показано увеличение содержания метаболита оксида азота NO_3^- (на 45,5%; $p < 0,05$) в крови животных 2-й группы по сравнению с контролем. В опытах с ишемией-реперфузией отмечено, что в ткани миокарда увеличивается активность iNOS и уменьшается активность cNOS. В сердцах с модифицированными мембранами после ишемии-реперфузии (2 группа) активность iNOS снижается (на 58,8%), а активность cNOS увеличивается (на 64,0%) по сравнению с контролем (рис. 1).

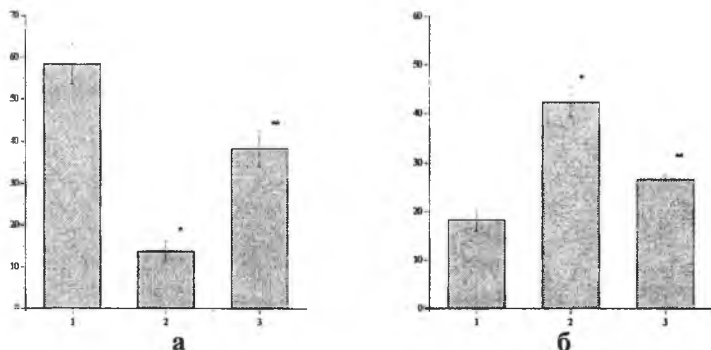


Рис. 1. Активность cNOS (а) и iNOS (б) в гомогенате ткани сердца крысы (пмоль/мин/мг белка). 1 – контроль; 2 – ишемия-реперфузия; 3 – ишемия-реперфузия на фоне омега-3 ПНЖК; * - $P_{1,2} < 0,05$; ** - $P_{2,3} < 0,05$.

Об увеличении продукции NO в тканях сердца с модифицированными мембранами свидетельствует увеличение содержания стабильных метаболитов оксида азота NO_2^- и NO_3^- .

Такая же тенденция (\uparrow cNOS и \downarrow iNOS) была отмечена в сердцах с модифицированными мембранами после иммобилизационного стресса. Такое увеличение продукции NO после применения омега-3 ПНЖК может предупреждать или задерживать развитие патологических состояний, которые сопровождаются дисфункцией эндотелия и недостатком NO.

Таким образом, на основании полученных нами данных можно утверждать, что модификация жирнокислотного состава клеточных мембран приводит к увеличению активности cNOS, уменьшению активности iNOS, повышению образования стабильных метаболитов NO, а также ослаблению адренергических реакций как при ишемии-реперфузии миокарда, так и в условиях острого иммобилизационного стресса.

Литература

1. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Междунар. Мед. Жур. – 2002. – №2. – С. 202-205.
2. Шиш А. М., Кукоба Т. В., Харченко О. В. Модифікація жирнокислотного складу мембран фосфоліпідів клітин омега-3 поліненасиченими жирними кислотами // Доп. НАНУ. 2004. №11. С. 184-188.
3. Simopoulos P. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids // Biom. Pharmac. – 2002. – Vol. 56. – p. 365 – 379.
4. Abeywardena M. Y., R. J. Head. Longchain *n*-3 polyunsaturated fatty acids and blood vessel function // Card. Res. – 2001. – v.52. – P. 361-371.